

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11)

**EP 0 892 643 B1****EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(12)

(45) Date of publication and mention  
of the grant of the patent:  
19.06.2002 Bulletin 2002/28

(21) Application number: 97916037.1

(22) Date of filing: 20.03.1997

(51) Int Cl.7: **A61K 39/395**, **A61K 38/17**  
// (**A61K39/395**, **38:17**)

(86) International application number:  
**PCT/US97/04248**

(87) International publication number:  
**WO 97/34833 (25.09.1997 Gazette 1997/41)**

(54) **METHODS FOR INHIBITING AN IMMUNE RESPONSE BY BLOCKING THE GP39/CD40 AND CTLA4/CD28/B7 PATHWAYS AND COMPOSITIONS FOR USE THEREWITH**

VERFAHREN ZUR INHIBIERUNG DER IMMUNREAKTION DURCH BLOCKIERUNG DER  
GP39/CD40 UND CTLA4/CD28/B7 ROUTEN UND ZUSAMMENSETZUNG ZU DEREN  
VERWENDUNG

PROCEDES D'INHIBITION D'UNE REPOSE IMMUNE PAR BLOCAGE DES VOIES DE  
GP39/CD40 ET CTLA4/CD28/B7 ET COMPOSITIONS UTILISEES AVEC CEUX-CI

(84) Designated Contracting States:  
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**

(30) Priority: 20.03.1996 US 13751 P

(43) Date of publication of application:  
27.01.1999 Bulletin 1999/04

(80) Divisional application:  
01119521.1 / 1 186 300

(73) Proprietors:  
• Bristol-Myers Squibb Company  
Seattle, WA 98121 (US)  
• Emory University  
Atlanta, Georgia 30322 (US)

(72) Inventors:  
• LARSEN, Christian, P.  
Atlanta, GA 30345 (US)  
• ARUFFO, Alejandro, A.  
Edmonds, WA 98020 (US)  
• HOLLENBAUGH, Diane, L.  
Seattle, WA 98117 (US)  
• LINSLEY, Peter, S.  
Seattle, WA 98119 (US)  
• LEDBETTER, Jeffrey, A.  
Seattle, WA 98117 (US)  
• PEARSON, Thomas, C.  
Atlanta, GA 30307 (US)

(74) Representative: Kinzebach, Werner, Dr. et al  
Patentanwälte  
Reitschütter, Kinzebach und Partner  
Postfach 86 06 49  
81633 München (DE)

(56) References cited:

EP-A- 0 555 880	WO-A-92/00092
WO-A-94/01547	WO-A-96/39514
AU-A- 9 476 445	US-A- 5 652 224
US-A- 5 677 165	US-A- 5 683 693
US-A- 5 698 679	

- JOURNAL OF CELLULAR BIOCHEMISTRY, SUPPLEMENT, vol. 0, no. 21 part A, 1995, NEW YORK, NY, USA, page 141 XP002037030 N. GRIGGS ET AL.: "Contribution of CD28/CTLA4/B7 and gp39/CD40 costimulation pathways in clonal expansion and functional acquisition of self-reactive T cells."
- SURGICAL FORUM, vol. 47, no. 0, 1996, PHILADELPHIA, PA, USA, pages 427-429, XP002037031 E. ELWOOD ET AL.: "Long-term murine skin allograft survival with perioperative CTLA4-Ig and anti-gp39: The role of CD+ T cells."
- EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 25, no. 2, February 1995, WEINHEIM, GERMANY, pages 596-603, XP002037032 M. ROY ET AL.: "Studies on the interdependence of gp39 and B7 expression and function during antigen-specific immune responses."

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

## EP 0 892 643 B1

## Claims

1. The use of an effective amount of a combination of a first soluble ligand which prevents a CTLA4 antigen on a CTLA4-positive cell and/or a CD28 antigen on a CD28-positive cell from binding a B7 antigen and a second soluble ligand which prevents a gp39 antigen on a gp39-positive cell from binding a CD40 antigen for preparing a pharmaceutical composition for inhibiting an immune response mediated by CTLA4-positive, CD28-positive, and gp39-positive cell interactions with B7-positive and CD40-positive cells.
2. The use of an effective amount of a combination of a first soluble ligand which prevents a CTLA4 antigen on a CTLA4-positive cell and/or a CD28 antigen on a CD28-positive cell from binding a B7 antigen and a second soluble ligand which prevents a CD40 antigen on a CD40-positive cell from binding a gp39 antigen for preparing a pharmaceutical composition for inhibiting an immune response mediated by CTLA4-positive, CD28-positive, and gp39-positive cell interactions with B7-positive and CD40-positive cells.
3. The use of an effective amount of a combination of a first soluble ligand which prevents a B7 antigen on a B7-positive cell from binding a CTLA4 antigen on a CTLA4-positive cell and/or a CD28 antigen on a CD28-positive cell and a second soluble ligand which prevents a gp39 antigen on a gp39-positive cell from binding a CD40 antigen for preparing a pharmaceutical composition for inhibiting an immune response mediated by CTLA4-positive, CD28-positive, and gp39-positive cell interactions with B7-positive and CD40-positive cells, wherein the second soluble ligand is soluble CD40.
4. The use of an effective amount of a combination of a first soluble ligand which prevents a B7 antigen on a B7-positive cell from binding a CTLA4 antigen on a CTLA4-positive cell and/or a CD28 antigen on a CD28-positive cell and a second soluble ligand which prevents a gp39 antigen on a gp39-positive cell from binding a CD40 antigen for preparing a pharmaceutical composition for inhibiting an immune response mediated by CTLA4-positive, CD28-positive, and gp39-positive cell interactions with B7-positive and CD40-positive cells wherein the first soluble ligand is a monoclonal antibody reactive with B7 and the second soluble ligand is a monoclonal antibody reactive with gp39.
5. The use of an effective amount of a combination of a first soluble ligand which prevents a B7 antigen on a B7-positive cell from binding a CTLA4 antigen on a CTLA4-positive cell and/or a CD28 antigen on a CD28-positive cell and a second soluble ligand which prevents a gp39 antigen on a gp39-positive cell from binding a CD40 antigen for preparing a pharmaceutical composition for inhibiting an immune response mediated by CTLA4-positive, CD28-positive, and gp39-positive cell interactions with B7-positive and CD40-positive cells wherein the first soluble ligand is soluble CD28 and the second soluble ligand is a monoclonal antibody reactive with gp39.
6. The use of an effective amount of a combination of a first soluble ligand which prevents a B7 antigen on a B7-positive cell from binding a CTLA4 antigen on a CTLA4-positive cell and/or a CD28 antigen on a CD28-positive cell and a second soluble ligand which prevents a CD40 antigen on a CD40-positive cell from binding a gp39 antigen for preparing a pharmaceutical composition for inhibiting an immune response mediated by CTLA4-positive, CD28-positive, and gp39-positive cell interactions with B7-positive and CD40-positive cells.
7. The use of an effective amount of a combination of a first soluble ligand which prevents a CTLA4 antigen on a CTLA4-positive cell and/or a CD28 antigen on a CD28-positive cell from binding a B7 antigen and a second soluble ligand which prevents a gp39 antigen on a gp39-positive cell from binding a CD40 antigen for preparing a pharmaceutical composition for inhibiting transplant rejection mediated by CTLA4-positive, CD28-positive, and gp39-positive cell interactions with B7-positive and CD40-positive cells.
8. The use of an effective amount of a combination of a first soluble ligand which prevents a CTLA4 antigen on a CTLA4-positive cell and/or a CD28 antigen on a CD28-positive cell from binding a B7 antigen and a second soluble ligand which prevents a CD40 antigen on a CD40-positive cell from binding a gp39 antigen for preparing a pharmaceutical composition for inhibiting transplant rejection mediated by CTLA4-positive, CD28-positive, and gp39-positive cell interactions with B7-positive and CD40-positive cells.
9. The use of an effective amount of a combination of a first soluble ligand which prevents a B7 antigen on a B7-positive cell from binding a CTLA4 antigen on a CTLA4-positive cell and/or a CD28 antigen on a CD28-positive cell and a second soluble ligand which prevents a gp39 antigen on a gp39-positive cell from binding a CD40 antigen for preparing a pharmaceutical composition for inhibiting transplant rejection mediated by CTLA4-positive, CD28-positive, and gp39-positive cell interactions with B7-positive and CD40-positive cells.

## EP 0 892 643 B1

28. The use of any of claims 7 to 27, for inhibiting rejection of autografts, isografts, allografts, and xenografts.
29. The use of claim 28 for inhibiting chronic transplant vasculopathy.

5  
**Patentansprüche**

1. Verwendung einer wirksamen Menge einer Kombination aus einem ersten löslichen Liganden, welcher die Bindung eines CTLA4-Antigens auf einer CTLA4-positiven Zelle und/oder eines CD28-Antigens auf einer CD28-positiven Zelle an ein B7-Antigen unterbindet, und einem zweiten löslichen Liganden, welcher die Bindung eines gp39-Antigens auf einer gp39-positiven Zelle an ein CD40-Antigen unterbindet, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Hemmung einer Immunantwort, die durch Wechselwirkungen CTLA4-positiver, CD28-positiver und gp39-positiver Zellen mit B7-positiven und CD40-positiven Zellen vermittelt wird.
2. Verwendung einer wirksamen Menge einer Kombination aus einem ersten löslichen Liganden, welcher die Bindung eines CTLA4-Antigens auf einer CTLA4-positiven Zelle und/oder eines CD28-Antigens auf einer CD28-positiven Zelle an ein B7-Antigen unterbindet, und einem zweiten löslichen Liganden, welcher die Bindung eines CD40-Antigens auf einer CD40-positiven Zelle an ein gp39-Antigen unterbindet, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Hemmung einer Immunantwort, die durch Wechselwirkungen CTLA4-positiver, CD28-positiver und gp39-positiver Zellen mit B7-positiven und CD40-positiven Zellen vermittelt wird.
3. Verwendung einer wirksamen Menge einer Kombination aus einem ersten löslichen Liganden, welcher die Bindung eines B7-Antigens auf einer B7-positiven Zelle an ein CTLA4-Antigen auf einer CTLA4-positiven Zelle und/oder ein CD28-Antigen einer CD28-positiven Zelle unterbindet, und einem zweiten löslichen Liganden, welcher die Bindung eines gp39-Antigens auf einer gp39-positiven Zelle an ein CD40-Antigen unterbindet, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Hemmung einer Immunantwort, die durch Wechselwirkungen CTLA4-positiver, CD28-positiver und gp39-positiver Zellen mit B7-positiven und CD40-positiven Zellen vermittelt wird, wobei der zweite lösliche Ligand lösliches CD40 ist.
4. Verwendung einer wirksamen Menge einer Kombination aus einem ersten löslichen Liganden, welcher die Bindung eines B7-Antigens auf einer B7-positiven Zelle an ein CTLA4-Antigen auf einer CTLA4-positiven Zelle und/oder ein CD28-Antigen einer CD28-positiven Zelle unterbindet, und einem zweiten löslichen Liganden, welcher die Bindung eines gp39-Antigens auf einer gp39-positiven Zelle an ein CD40-Antigen unterbindet, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Hemmung einer Immunantwort, die durch Wechselwirkungen CTLA4-positiver, CD28-positiver und gp39-positiver Zellen mit B7-positiven und CD40-positiven Zellen vermittelt wird, wobei der erste lösliche Ligand ein mit B7 reaktiver monoklonaler Antikörper ist und der zweite lösliche Ligand ein mit gp39 reaktiver monoklonaler Antikörper ist.
5. Verwendung einer wirksamen Menge einer Kombination aus einem ersten löslichen Liganden, welcher die Bindung eines B7-Antigens auf einer B7-positiven Zelle an ein CTLA4-Antigen auf einer CTLA4-positiven Zelle und/oder ein CD28-Antigen einer CD28-positiven Zelle unterbindet, und einem zweiten löslichen Liganden, welcher die Bindung eines gp39-Antigens auf einer gp39-positiven Zelle an ein CD40-Antigen unterbindet, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Hemmung einer Immunantwort, die durch Wechselwirkungen CTLA4-positiver, CD28-positiver und gp39-positiver Zellen mit B7-positiven und CD40-positiven Zellen vermittelt wird, wobei der erste lösliche Ligand lösliches CD28 und der zweite lösliche Ligand ein mit gp39 reaktiver monoklonaler Antikörper ist.
6. Verwendung einer wirksamen Menge einer Kombination aus einem ersten löslichen Liganden, welcher die Bindung eines B7-Antigens auf einer B7-positiven Zelle an ein CTLA4-Antigen auf einer CTLA4-positiven Zelle und/oder ein CD28-Antigen einer CD28-positiven Zelle unterbindet, und einem zweiten löslichen Liganden, welcher die Bindung eines CD40-Antigens auf einer CD40-positiven Zelle an ein gp39-Antigen unterbindet, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Hemmung einer Immunantwort, die durch Wechselwirkungen CTLA4-positiver, CD28-positiver und gp39-positiver Zellen mit B7-positiven und CD40-positiven Zellen vermittelt wird.
7. Verwendung einer wirksamen Menge einer Kombination aus einem ersten löslichen Liganden, welcher die Bindung eines CTLA4-Antigens auf einer CTLA4-positiven Zelle und/oder eines CD28-Antigens auf einer CD28-positiven Zelle an ein B7-Antigen unterbindet, und einem zweiten löslichen Liganden, welcher die Bindung eines gp39-Antigens auf einer gp39-positiven Zelle an ein CD40-Antigen unterbindet, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Hemmung einer Immunantwort, die durch Wechselwirkungen CTLA4-positiver, CD28-positiver und gp39-positiver Zellen mit B7-positiven und CD40-positiven Zellen vermittelt wird.